

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication :  
(A n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction).

**2 428 640**

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 78 17539**

---

(54) Dérivés de pyridoxine, leur procédé de préparation et leur application thérapeutique.

(51) Classification internationale. (Int. Cl 3) C 07 D 401/12; A 61 K 31/495; C 07 D 491/04.

(22) Date de dépôt ..... 12 juin 1978, à 16 h 1 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... B.O.P.I. — «Listes» n. 2 du 11-1-1980.

---

(71) Déposant : Société dite : PARCOR S.A., résidant en France.

(72) Invention de : Jean-Pierre Maffrand et Jean-Marie Pereillo.

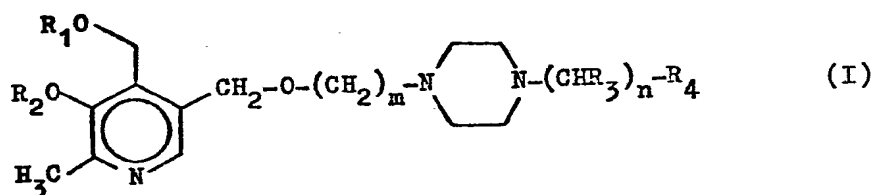
(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne-d'Orves, 75441 Paris Cedex 09.

---

La présente invention est relative à de nouveaux dérivés de la pyridoxine, à leur procédé de préparation et à leurs applications en médecine humaine et vétérinaire.

Les nouveaux composés de l'invention répondent à la formule générale suivante :



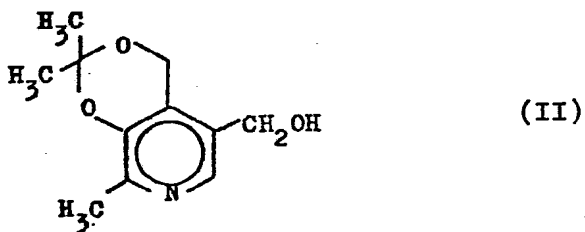
dans laquelle :

- 10  $R_1$  et  $R_2$  représentent un atome d'hydrogène ou forment ensemble le radical isopropylidène,  
 $R_3$  représente un atome d'hydrogène ou un radical phényle éventuellement substitué par au moins un atome ou groupe choisi parmi un halogène, un groupe alcoyle inférieur ou alcoxy inférieur,  
 15  $R_4$  représente un radical phényle éventuellement substitué par au moins un atome ou groupe choisi parmi un halogène, un groupe alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, méthylène-dioxy, nitro ou trifluorométhyle; le radical styryle ou un groupe hétéroaryle notamment le radical pyridyle,  $m$  est un nombre entier de 1 à 4 et  $n$  est un nombre entier de :  
 20 L'invention comprend aussi les sels d'addition avec des acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

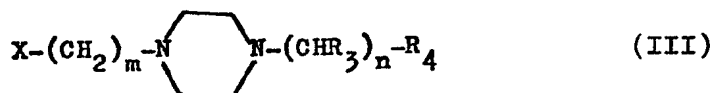
L'invention a aussi pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que :

a) on condense un dérivé de pyridoxine de formule :

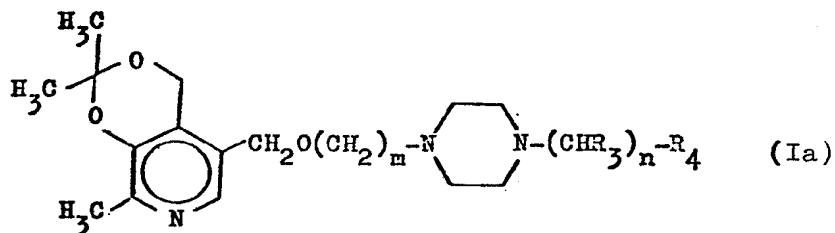
25



avec une haloalcoylamine de formule :

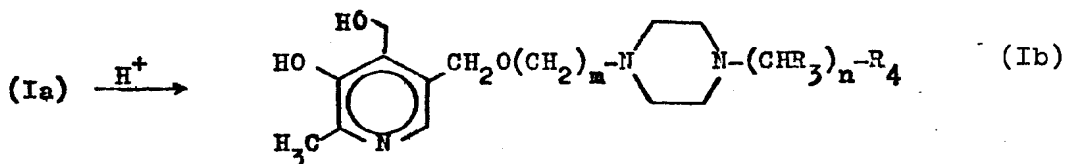


dans laquelle X représente un atome d'halogène tel que le chlore et  $\text{R}_3, \text{R}_4, m$  et  $n$  ont les mêmes significations que précédemment, obtenant ainsi le composé de formule (Ia) :



, et

b) on transforme éventuellement le composé (Ia) en composé de formule (Ib), par traitement acide :



La condensation de l'étape a) permettant d'obtenir le composé (Ia) s'effectue en présence d'une solution d'un accepteur d'acide tel-  
le qu'une solution aqueuse concentrée d'hydroxyde de métal alcalin, par exemple l'hydroxyde de sodium à 10-60 %, et de préférence à 50% en poids. Dans cette réaction, les réactifs (II) et (III) sont utilisés de préférence en quantités stoechiométriques mais on peut aussi utiliser l'un des deux réactifs en excès, La température du milieu réactionnel peut varier entre 50 et 100°C.

Les composés (Ia) sont transformés en dérivés (Ib) par traitement à l'aide d'un acide minéral ou organique, en milieu aqueux ou anhydre, à une température comprise entre 20 et 100°C. L'acide utilisé est par exemple de l'acide chlorhydrique, de l'acide bromhydrique, de l'acide sulfurique ou de l'acide formique.

Le composé de formule (II) a été préparé par un procédé décrit par W. Korytnik et W. Wiedeman, (J. Chem. Soc., 1962, 2531).

Les haloalcoylamines de formule (III) peuvent être préparées selon les procédés décrits par H.G. Morren et coll., (Ind. Chim. Belge., 1954, 19, 1176), J.P. Bourquin et coll., (Helv. Chim. Acta., 1958, 41, 1072), J. Bourdais, (Bull. Soc. Chim. Fr., 1968, 8, 3246).

5 Les exemples non limitatifs suivants sont donnés à titre d'illustration de la préparation des composés suivant l'invention:

Exemple 1 - Préparation de la  $\angle$ (benzyl-4 pipérazinyl-1)-2 éthoxy-7 méthyl-5 triméthyl-2,2,8 4H-m-dioxino(4,5-c)pyridine (dérivé N° 1).  
 $R_1 + R_2 =$  isopropylidène,  $R_3 = H$ ,  $R_4 =$  phényle,  $m = 2$ ,  $n = 1$ .

10 On chauffe à 100° pendant 6 heures, sous forte agitation, un mélange de 20 g (64 mmoles) de dichlorhydrate de benzyl-1 (chloro-2 éthyl)-4 pipérazine dans 50 cm<sup>3</sup> de soude à 50 % et 12,1 g (49 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxyméthyl-5 triméthyl-2,2,8 4H-m-dioxino(4,5-c)pyridine. Le mélange est ensuite dilué avec de l'eau et extrait au  
 15 chlorure de méthylène. Les extraits organiques sont lavés à l'eau, séchés sur sulfate de sodium et évaporés à sec. La solution obtenue par dissolution du résidu dans du chloroforme, est filtrée sur lit de silice et concentrée sous vide. L'huile obtenue est transformée en trichlorhydrate. La recristallisation dans de l'éthanol fournit  
 20 17,4 g de cristaux blancs (Rendement: 68 %) dont le point de fusion déterminé au bloc Köfler est 220°C.

Exemple 2 - Préparation de la  $\angle$ {(triméthoxy-3,4,5 benzyl)-4 pipérazinyl-1}-3 propoxy-7 méthyl-5 triméthyl-2,2,8 4H-m-dioxino (4,5-c)pyridine (dérivé N° 2) -

25  $R_1 + R_2 =$  isopropylidène,  $R_3 = H$ ,  $R_4 =$  triméthoxy-3,4,5 phényle,  $m = 3$ ,  $n = 1$ .

On chauffe à 100°C pendant 6 heures, sous forte agitation, un mélange de 6 g (17 mmoles) de dichlorhydrate de (chloro-3-propyl)-1 (triméthoxy-3,4,5 benzyl)-4 pipérazine dans 20 cm<sup>3</sup> de soude à 50 %  
 30 et 3 g (14 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxyméthyl-5 triméthyl-2,2,8 4H-m-dioxino(4,5-c)pyridine. Le mélange est ensuite dilué avec de l'eau et extrait à l'éther. Les extraits étherés sont lavés à l'eau, séchés sur sulfate de sodium et évaporés à sec. La solution obtenue par dissolution du résidu dans du chloroforme est filtrée sur lit  
 35 de silice et concentrée sous vide. L'huile obtenue est transformée en trimaléate. La recristallisation dans de l'éthanol fournit 3,1 g de cristaux blancs (rendement: 25 %) dont le point de fusion déterminé au bloc Köfler est 141°C.

Exemple 3 - Préparation de la  $\angle$ {(pyridyl-4 méthyl)-4 pipérazinyl-1}.

propoxy} méthyl-5 triméthyl-2,2,8 4H-m-dioxino(4,5-c)pyridine  
(dérivé N° 3) -

$R_1 + R_2 =$  isopropylidène,  $R_3 = H$ ,  $R_4 = 4$ -pyridyle,  $m = 3$ ,  $n = 1$ .

- On chauffe à 100°C pendant 4 heures, sous forte agitation, un  
5 mélange de 6,63 g (33 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxyméthyl-5  
triméthyl-2,2,8 4H-m-dioxino(4,5-c)pyridine, 8,45 g (27 mmoles) de  
(chloro-3 propyl)-1 (pyridyl-4 méthyl)-4 pipérazine dans 40 cm<sup>3</sup> de  
soude à 50 %. Le mélange est ensuite dilué avec de l'eau et extrait  
au chlorure de méthylène. Les extraits organiques sont lavés à  
10 l'eau, séchés sur sulfate de sodium et évaporés à sec. La solution  
obtenue par dissolution du résidu dans du chloroforme est filtrée  
sur lit de silice et concentrée sous vide. L'huile obtenue est trans-  
formée en tétramaléate. La recristallisation dans de l'éthanol four-  
nit 9 g de cristaux blancs (rendement: 23 %) dont le point de fusion  
15 déterminé au bloc Köfler est 138°C.

Exemple 4 - Préparation de la  $\angle$ (p.chlorobenzyl-4 pipérazinyl-1)-2  
éthoxy} méthyl-5 hydroxy-3 hydroxyméthyl-4 méthyl-2 pyridine (déri-  
vé N° 4) -

$R_1 = R_2 = R_3 = H$ ,  $R_4 =$  chloro-4 phényle,  $m = 2$ ,  $n = 1$ .

- 20 On chauffe à 90°C pendant 5 heures, une solution de 10 g (24  
mmoles) de chlorhydrate de  $\angle$ (p.chlorobenzyl-4 pipérazinyl-1)-2  
éthoxy} méthyl-5 triméthyl-2,2,8 4H-m-dioxino(4,5-c)pyridine dans  
70 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 6N. Après refroidissement et évapora-  
tion à sec, le résidu est trituré dans de l'éthanol. Les cristaux  
25 obtenus sont filtrés et recristallisés dans de l'éthanol à 95°. On  
obtient 8,3 g de cristaux blancs, (rendement: 63 %). Le point de  
fusion, déterminé au bloc Köfler, est 200°C.

Exemple 5 - Préparation de la  $\angle$ (cinnamyl-4 pipérazinyl-1)-2 éthoxy}  
méthyl-5 hydroxy-5 hydroxyméthyl-4 méthyl-2 pyridine (dérivé N° 5)

- 30  $R_1 = R_2 = R_3 = H$ ,  $R_4 =$  styryle,  $m = 2$ ,  $n = 1$ .

- On agite à température ambiante pendant 20 heures, une solution  
de 6 g (11 mmoles) de trichlorhydrate de  $\angle$ (cinnamyl-4 pipérazinyl-1)-  
2 éthoxy} méthyl-5 triméthyl-2,2,8 4H-m-dioxino (4,5-c)pyridine dans  
30 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 6N. Les cristaux obtenus sont filtrés  
35 et recristallisés dans de l'éthanol. On obtient 4 g de trichlorhy-  
drate, hydrate: cristaux blancs, (rendement: 70 %) dont le point de  
fusion, déterminé au bloc Köfler, est 190°C.

Exemples 6 à 38 -

Les composés de ces exemples ont été préparés d'une manière

analogue et sont identifiés ci-après.

Dérivé 6 :  $\angle$ (p.chlorobenzyl-4 pipérazinyl-1)-2 éthoxy $\angle$  méthyl-5 tri  
méthyl-2,2,8 4H-m-dioxino(4,5-c) pyridine.

$R_1 + R_2$  = isopropylidène,  $R_3$  = H,  $R_4$  = p.chlorophényle, m = 2, n = 1

5 Préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1

Dichlorhydrate, cristaux blancs, F = 230°C (éthanol), rendement: 52

Dérivé 7 :  $\angle$ (o.chlorobenzyl-4 pipérazinyl-1)-2 éthoxy $\angle$  méthyl-5 tri  
méthyl-2,2,8 4H-m-dioxino(4,5-c)pyridine.

$R_1 + R_2$  = isopropylidène,  $R_3$  = H,  $R_4$  = o.chlorophényle, m = 2, n =

10 Préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1.

Trichlorhydrate, cristaux blancs, F = 216°C (éthanol 95°), rende-  
ment: 58 %.

Dérivé 8 :  $\angle$ (p.fluorobenzyl-4 pipérazinyl-1)-2 éthoxy $\angle$  méthyl-5 tri  
méthyl-2,2,8 4H-m-dioxino (4,5-c)pyridine.

15  $R_1 + R_2$  = isopropylidène,  $R_3$  = H,  $R_4$  = p.fluorophényle, m = 2, n =

Préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1.

Trichlorhydrate, hemihydrate, cristaux crème pâle, F = 234°C (éthanol 95°), rendement: 36,5 %.

Dérivé 9 :  $\angle$ p.méthylbenzyl-4 pipérazinyl-1)-2 éthoxy $\angle$  méthyl-5 tri-  
méthyl-2,2,8 4H-m-dioxino (4,5-c)pyridine.

20  $R_1 + R_2$  = isopropylidène,  $R_3$  = H,  $R_4$  = p.tolyle, m = 2, n = 1.

Préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1.

Trichlorhydrate, cristaux blancs, F = 218°C (éthanol), rendement: 62

Dérivé 10 :  $\angle$ (p.anisyl-4 pipérazinyl-1)-2 éthoxy $\angle$  méthyl-5 trimé-  
thyl-2,2,8 4H-m-dioxino(4,5-c)pyridine.

25  $R_1 + R_2$  = isopropylidène,  $R_3$  = H,  $R_4$  = p.méthoxyphényle, m = 2, n = 1

Préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1.

Trimaléate, cristaux crème pâle, F = 180°C (éthanol 95°), rende-  
ment : 30 %.

30 Dérivé 11 :  $\angle$ (phénétyl-4 pipérazinyl-1)-2 éthoxy $\angle$  méthyl-5 trimé-  
thyl-2,2,8 4H-m-dioxino(4,5-c)pyridine.

$R_1 + R_2$  = isopropylidène,  $R_3$  = H,  $R_4$  = phényle, m = 2, n = 2.

Préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1.

Trimaléate, cristaux crème, F = 182°C (éthanol 95°), rendement: 65

35 Dérivé 12 :  $\angle$ (benzhydryl-4 pipérazinyl-1)-2 éthoxy $\angle$  méthyl-5 trimé-  
thyl-2,2,8 4H-m-dioxino(4,5-c) pyridine.

$R_1 + R_2$  = isopropylidène,  $R_3 = R_4$  = phényle, m = 2, n = 1

Préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1.

40 Trioxalate, dihydrate, cristaux blancs, F = 140°C (éthanol 95°), rende-  
ment: 32,5 %.

Dérivé 13 :  $\angle$ (p.chlorobenzhydryl-4 pipérazinyl-1)-2 éthoxy $\angle$  méthyl-5 triméthyl-2,2,8 4H-m-dioxino (4,5-c) pyridine.

$R_1 + R_2$  = isopropylidène,  $R_3$  = phényle,  $R_4$  = p.chlorophényle,  $m = 2$ ,  $n = 1$ .

- 5 Préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1.

Trioxalate, cristaux blancs,  $F = 140^\circ\text{C}$  (éthanol), rendement: 20 %.

Dérivé 14 :  $\angle$ (cinnamyl-4 pipérazinyl-1)-2 éthoxy $\angle$  méthyl-5 triméthyl-2,2,8 4H-m-dioxino (4,5-c) pyridine.

$R_1 + R_2$  = isopropylidène,  $R_3$  = H,  $R_4$  = styryle,  $m = 2$ ,  $n = 1$ .

- 10 Préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1.

Trichlorhydrate, cristaux blancs,  $F = 216^\circ\text{C}$  (éthanol  $95^\circ$ ), rendement: 52 %.

Dérivé 15 :  $\angle$ (benzyl-4 pipérazinyl-1)-3 propoxy $\angle$  méthyl-5 triméthyl-2,2,8 4H-m-dioxino(4,5-c) pyridine.

- 15  $R_1 + R_2$  = isopropylidène,  $R_3$  = H,  $R_4$  = phényle,  $m = 3$ ,  $n = 1$ .

Préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 2.

Chlorhydrate, cristaux blancs,  $F = 136^\circ\text{C}$  (éthanol), rendement: 34 %.

Dérivé 16 :  $\angle$ (p.chlorobenzyl-4 pipérazinyl-1)-3 propoxy $\angle$  méthyl-5 triméthyl-2,2,8 4H-m-dioxino(4,5-c) pyridine.

- 20  $R_1 + R_2$  = isopropylidène,  $R_3$  = H,  $R_4$  = p.chlorophényle,  $m = 3$ ,  $n = 1$ .

Préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 2.

Trichlorhydrate, hydrate, cristaux blancs,  $F = 224^\circ\text{C}$  (éthanol), rendement: 69 %.

Dérivé 17 :  $\angle$ (o.chlorobenzyl-4 pipérazinyl-1)-3 propoxy $\angle$  méthyl-5 triméthyl-2,2,8 4H-m-dioxino (4,5-c) pyridine.

- 25  $R_1 + R_2$  = isopropylidène,  $R_3$  = H,  $R_4$  = o.chlorophényle,  $m = 3$ ,  $n = 1$ .

Préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 2.

Trichlorhydrate, hemihydrate, cristaux blancs,  $F = 224^\circ\text{C}$  (éthanol), rendement: 40 %.

- 30 Dérivé 18 :  $\angle$ (p.fluorobenzyl-4 pipérazinyl-1)-3 propoxy $\angle$  méthyl-5 triméthyl-2,2,8 4H-m-dioxino (4,5-c) pyridine.

$R_1 + R_2$  = isopropylidène,  $R_3$  = H,  $R_4$  = p.fluorophényle,  $m = 3$ ,  $n = 1$ .

Préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 2.

Trimaléate, cristaux blancs,  $F = 182^\circ\text{C}$  (éthanol  $95^\circ$ ), rendement: 40 %.

- 35 Dérivé 19 :  $\angle$ (dichloro-3,4 benzyl)-4 pipérazinyl-1 $\angle$ -3 propoxy $\angle$  méthyl-5 triméthyl-2,2,8 4H-m-dioxino (4,5-c) pyridine.

$R_1 + R_2$  = isopropylidène,  $R_3$  = H,  $R_4$  = dichloro-3,4 phényle,  $m = 3$ ,  $n = 1$ .

Préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 2.

Dichlorhydrate, cristaux blancs, F = 216°C (éthanol), rendement: 67 %

Dérivé 20 :  $\angle$ (p.méthylbenzyl-4 pipérazinyl-1)-3 propoxy $\angle$  méthyl-5 triméthyl-2,2,8 4H-m-dioxino(4,5-c) pyridine.

$R_1 + R_2$  = isopropylidène,  $R_3$  = H,  $R_4$  = p.tolyle, m = 3, n = 1.

- 5 Préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 2.

Trimaléate, hydrate, cristaux blancs, F = 180°C (éthanol 95°), rendement: 46 %.

Dérivé 21 :  $\angle$ (p.anisyl-4 pipérazinyl-1)-3 propoxy $\angle$  méthyl-5 triméthyl-2,2,8 4H-m-dioxino(4,5-c) pyridine

- 10  $R_1 + R_2$  = isopropylidène,  $R_3$  = H,  $R_4$  = p.méthoxyphényle, m = 3, n = 1.  
Préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 2.

Trichlorhydrate, hydrate, cristaux blancs, F = 238°C (éthanol-acétone), rendement : 47 %.

Dérivé 22 :  $\angle$ (benzhydryl-4 pipérazinyl-1)-3 propoxy $\angle$  méthyl-5 triméthyl-2,2,8 4H-m-dioxino(4,5-c) pyridine.

- 15

$R_1 + R_2$  = isopropylidène,  $R_3 = R_4$  = phényle, m = 3, n = 1.

Préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 2.

Trioxalate, cristaux blancs, F = 144°C (éthanol-acétone), rendement: 29 %.

- 20 Dérivé 23 :  $\angle$ (p.chlorobenzhydryl-4 pipérazinyl-1)-3 propoxy $\angle$  méthyl-5 triméthyl-2,2,8 4H-m-dioxino(4,5-c) pyridine.

$R_1 + R_2$  = isopropylidène,  $R_3$  = phényle,  $R_4$  = p.chlorophényle, m = 3, n = 1.

Préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 2.

- 25 Oxalate, cristaux blancs, F = 190°C (éthanol-acétone), rendement: 35 %

Dérivé 24 :  $\angle$ (benzyl-4 pipérazinyl-1)-2 éthoxy $\angle$  méthyl-5 hydroxy-3 hydroxyméthyl-4 méthyl-2 pyridine.

$R_1 = R_2 = R_3$  = H,  $R_4$  = phényle, m = 2, n = 1.

Préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 4.

- 30 Trichlorhydrate, hydrate, cristaux blancs, F = 228°C (éthanol 95°), rendement: 81 %.

Dérivé 25 :  $\angle$ (o.chlorobenzyl-4 pipérazinyl-1)-2 éthoxy $\angle$  méthyl-5 hydroxy-3 hydroxyméthyl-4 méthyl-2 pyridine.

$R_1 = R_2 = R_3$  = H,  $R_4$  = o.chlorophényle, m = 2, n = 1.

- 35 Préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 4.

Trichlorhydrate, hemihydrate, cristaux crème pâle, F = 204°C (éthanol 95°), rendement : 83 %.

Dérivé 26 :  $\angle$ (p.fluorobenzyl-4 pipérazinyl-1)-2 éthoxy $\angle$  méthyl-5 hydroxy-3 hydroxyméthyl-4 méthyl-2 pyridine



$R_1 = R_2 = R_3 = H$ ,  $R_4 = p.\text{fluorophényle}$ ,  $m = 2$ ,  $n = 1$ .

Préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 4.

Trichlorhydrate, hydrate, cristaux crème pâle,  $F = 220^\circ\text{C}$  (éthanol),  
rendement: 68 %.

- 5 Dérivé 27 : Hydroxy-3 hydroxyméthyl-4 méthyl-2  $\angle(p.\text{méthylbenzyl-4}$   
pipérazinyl-1)-2 éthoxy/ méthyl-5 pyridine.

$R_1 = R_2 = R_3 = H$ ,  $R_4 = p.\text{tolyle}$ ,  $m = 2$ ,  $n = 1$ .

Préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 4.

- 10 Trichlorhydrate, hydrate, cristaux blancs,  $F = 180^\circ\text{C}$  (éthanol  $95^\circ$ ),  
rendement : 40 %.

Dérivé 28 : Hydroxy-3 hydroxyméthyl-4  $\angle(p.\text{anisyl-4}$  pipérazinyl-1)-2  
éthoxy/ méthyl-5 méthyl-2 pyridine.

$R_1 = R_2 = R_3 = H$ ,  $R_4 = p.\text{méthoxyphényle}$ ,  $m = 2$ ,  $n = 1$ .

Préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 5.

- 15 Trichlorhydrate, hemihydrate, cristaux blancs,  $F = 218^\circ\text{C}$  (éthanol),  
rendement: 24 %.

Dérivé 29 : Hydroxy-3 hydroxyméthyl-4 méthyl-2  $\angle(\text{phénéthyl-4}$  pipérazinyl-1)-2 éthoxy/ méthyl-5 pyridine.

$R_1 = R_2 = R_3 = H$ ,  $R_4 = \text{phényle}$ ,  $m = 2$ ,  $n = 2$ .

- 20 Préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 4.

Trichlorhydrate, hemihydrate, cristaux blancs,  $F = 230^\circ\text{C}$  (éthanol  $95^\circ$ ),  
rendement : 77 %.

Dérivé 30 :  $\angle(\text{benzhydryl-4}$  pipérazinyl-1)-2 éthoxy/ méthyl-5 hydroxy-3  
hydroxyméthyl-4 méthyl-2 pyridine.

- 25  $R_1 = R_2 = H$ ,  $R_3 = R_4 = \text{phényle}$ ,  $m = 2$ ,  $n = 1$ .

Préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 4.

Trichlorhydrate, hydrate, cristaux blancs,  $F = 196^\circ\text{C}$  (éthanol  $95^\circ$ ),  
rendement: 43 %.

Dérivé 31 :  $\angle(\text{benzyl-4}$  pipérazinyl-1)-3 propoxy/ méthyl-5 hydroxy-3  
hydroxyméthyl-4 méthyl-2 pyridine.

$R_1 = R_2 = R_3 = H$ ,  $R_4 = \text{phényle}$ ,  $m = 3$ ,  $n = 1$ .

Préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 4.

Trichlorhydrate, hemihydrate, cristaux blancs,  $F = 236^\circ\text{C}$  (éthanol  $95^\circ$ ),  
rendement: 83 %.

- 35 Dérivé 32 :  $\angle(p.\text{chlorobenzyl-4}$  pipérazinyl-1)-3 propoxy/ méthyl-5  
hydroxy-3 hydroxyméthyl-4 méthyl-2 pyridine.

$R_1 = R_2 = R_3 = H$ ,  $R_4 = p.\text{chlorophényle}$ ,  $m = 3$ ,  $n = 1$ .

Préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 4.

- 40 Trichlorhydrate, hemihydrate, cristaux blancs,  $F = 230^\circ\text{C}$  (éthanol),  
rendement: 89 %.

Dérivé 33 :  $\angle(o.\text{chlorobenzyl-4 pipérazinyl-1})\text{-3 propoxy}$  méthyl-5 hydroxy-3 hydroxyméthyl-4 méthyl-2 pyridine.

$R_1 = R_2 = R_3 = H$ ,  $R_4 = o.\text{chlorophényle}$ ,  $m = 3$ ,  $n = 1$ .

Préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 4.

- 5 Trichlorhydrate, dihydrate, cristaux crème,  $F = 160^\circ\text{C}$  (éthanol  $95^\circ$ ) rendement 53 %.

Dérivé 34 :  $\angle(p.\text{fluorobenzyl-4 pipérazinyl-1})\text{-3 propoxy}$  méthyl-5 hydroxy-3 hydroxyméthyl-4 méthyl-2 pyridine.

$R_1 = R_2 = R_3 = H$ ,  $R_4 = p.\text{fluorophényle}$ ,  $m = 3$ ,  $n = 1$ .

- 10 Préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 4.

Trichlorhydrate, hydrate, cristaux crème pâle,  $F = 220^\circ\text{C}$  (éthanol), rendement: 83 %.

Dérivé 35 :  $\angle\{(dichloro\text{-}3,4 \text{ benzyl})\text{-4 pipérazinyl-1}\}\text{-3 propoxy}$  méthyl-5 hydroxy-3 hydroxyméthyl-4 méthyl-2 pyridine.

- 15  $R_1 = R_2 = R_3 = H$ ,  $R_4 = dichloro\text{-}3,4 \text{ phényle}$ ,  $m = 3$ ,  $n = 1$ .

Préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 5.

Trichlorhydrate, cristaux blancs,  $F = 254^\circ\text{C}$ , (éthanol  $95^\circ$ ), rendement : 61 %.

Dérivé 36 : Hydroxy-3 hydroxyméthyl-4 méthyl-2  $\angle(p.\text{méthylbenzyl-4 pipérazinyl-1})\text{-3 propoxy}$  méthyl-5 pyridine.

- 20  $R_1 = R_2 = R_3 = H$ ,  $R_4 = p.\text{tolyle}$ ,  $m = 3$ ,  $n = 1$ .

Préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 4.

Trichlorhydrate, hydrate, cristaux crème pâle,  $F = 218^\circ\text{C}$  (éthanol  $95^\circ$ ), rendement : 51 %.

- 25 Dérivé 37 :  $\angle(p.\text{chlorobenzhydryl-4 pipérazinyl-1})\text{-3 propoxy}$  méthyl-5 hydroxy-3 hydroxyméthyl-4 méthyl-2 pyridine.

$R_1 = R_2 = H$ ,  $R_3 = \text{phényle}$ ,  $R_4 = p.\text{chlorophényle}$ ,  $m = 3$ ,  $n = 1$ .

Préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 5.

- 30 Trichlorhydrate, hydrate, cristaux crème,  $F = 218^\circ\text{C}$  (éthanol), rendement: 36 %.

Dérivé 38 :  $\angle(\text{cinnamyl-4 pipérazinyl-1})\text{-3 propoxy}$  méthyl-5 hydroxy-3 hydroxyméthyl-4 méthyl-2 pyridine.

$R_1 = R_2 = R_3 = H$ ,  $R_4 = \text{styryle}$ ,  $m = 3$ ,  $n = 1$ .

Préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 5.

- 35 Trichlorhydrate, cristaux blancs,  $F = 234^\circ\text{C}$  (éthanol  $95^\circ$ ), rendement : 62 %.

Dérivé 39 : Préparation de 1'hydroxy-3 hydroxyméthyl-4 méthyl-2  
 $\left\{ \left( \text{pyridyl-4 méthyl} \right) \text{-4 pipérazinyl-17-3 propoxy} \right\}$  méthyl-5 pyridine.

$R_1 = R_2 = R_3 = H$  ,  $R_4 = \text{pyridyle-4}$  ,  $m = 3$  ,  $n = 1$

préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 4.

- 5 Trioxalate, hydrate, cristaux blancs,  $F = 148^\circ\text{C}$  (éthanol  $95^\circ$ ),  
 rendement : 68 %.

Dérivé 40 : Préparation de 1'hydroxy-3 hydroxyméthyl-4 méthyl-2  
 $\left\{ \left( \text{pipéronyl-4 pipérazinyl-17-3 propoxy} \right) \right\}$  méthyl-5 pyridine.

- 10  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  ,  $R_4 = \text{méthylène dioxy-3,4 phényle}$  ,  $m = 3$  ,  
 $n = 1$

préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 4.

Trimaléate, cristaux blancs,  $F = 160^\circ\text{C}$  (éthanol  $95^\circ$ )  
 rendement : 45 %

- 5 Dérivé 41 : Préparation de la  $\left\{ \left( \text{dichloro-2,6 benzyl-7-4 pipérazinyl-1} \right) \text{-3 propoxy} \right\}$  méthyl-5 hydroxy-3 hydroxyméthyl-4 méthyl-2  
 pyridine.

$R_1 = R_2 = R_3 = H$  ,  $R_4 = \text{dichloro-2,6 phényle}$  ,  $m = 3$  ,  $n = 1$

préparée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 4.

- 0 Trichlorhydrate, dihydrate, cristaux crème pâle,  $F = 174^\circ\text{C}$   
 (éthanol) , rendement : 70 %

Les résultats des essais toxicologiques et pharmacologiques  
 qui sont rapportés ci-après ont mis en évidence les intéressantes  
 activités des dérivés de l'invention, notamment anti-inflammatoire,  
 diurétique et vaso-protectrice.

L'invention a donc encore pour objet un médicament présentant en particulier des activités anti-inflammatoire, diurétique et vasoprotectrice, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, une quantité efficace d'un dérivé de formule I ou un sel d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

#### I - Etude toxicologique -

Les composés de l'invention bénéficient d'une excellente tolérance et d'une faible toxicité. Ainsi, la  $DL_{50}/24$  h/kg de poids corporel, déterminée chez la souris selon la méthode de Miller et Tainter, par la veine intraveineuse est de 19,20 mg pour le dérivé N° 1, de 38 mg pour le dérivé 2, de 123,50 mg pour le dérivé 3, de 197,2 mg pour le dérivé 4, de 141,20 mg pour le dérivé 5, de 16 mg pour le dérivé 7, de 43 mg pour le dérivé 8, de 42,40 mg pour le dérivé 9, de 58,60 mg pour le dérivé 10, de 38,80 mg pour le dérivé 11, de 26,0 mg pour le dérivé 12, de 45,0 mg pour le dérivé 13, de 39,40 mg pour le dérivé 14, de 16 mg pour le dérivé 15, de 23,74 mg pour le dérivé 16, de 38 mg pour le dérivé 17, de 42,56 mg pour le dérivé 18, de 30,46 mg pour le dérivé 19, de 43,93 mg pour le dérivé 20, de 33,26 mg pour le dérivé 21, de 177,86 mg pour le dérivé 24, de 72, mg pour le dérivé 25, de 214,34 mg pour le dérivé 26, de 166,20 mg pour le dérivé 27, de 121,58 mg pour le dérivé 29, de 60,11 mg pour le dérivé 30, de 141 mg pour le dérivé 31, de 122,43 mg pour le dérivé 32, de 82,11 mg pour le dérivé 33, de 164,15 mg pour le dérivé 34, de 102,85 mg pour le dérivé 36, de 34,18 mg pour le dérivé 37 et de 74,50 mg pour le dérivé 38.

Pour la voie orale, la  $DL_{50}/24$  h/kg de poids corporel est supérieure à 300 mg pour tous les dérivés.

En outre, les essais effectués sur la toxicité aiguë, chronique sub-chronique et retardée, chez différentes espèces animales n'ont pu mettre en évidence aucune réaction locale ou générale, aucune perturbation dans les contrôles biologiques régulièrement effectués, aucune anomalie dans les examens microscopiques et macroscopiques chez les animaux sacrifiés et autopsiés en fin d'expérimentation.

Enfin, les composés de l'invention sont dépourvus d'action tératogène.

#### II - Etude pharmacologique -

##### 1) Action anti-inflammatoire

###### a) Méthode de l'œdème localisé provoqué par la carragénine

Une solution de carragénine (0,1 ml) à 1 % est injectée dans 1

fléchisseurs métatarsiens de la patte postérieure droite du rat au temps 0. Les animaux du lot traité reçoivent en outre, par la voie orale, 100 mg par kg du dérivé à tester respectivement 1 heure avant, en même temps que l'injection de l'agent phlogogène, puis 1 heure et 2 heures et demie après. Les mesures qui sont effectuées à l'aide du micromètre de ROCH au temps 0, 1 heure, 2 heures, 3 heures et 5 heures après l'administration de la carragénine permettent de déterminer, en fonction du temps, le pourcentage d'activité anti-inflammatoire, par comparaison avec le lot témoin.

Les résultats concernant les composés les plus actifs sont consignés dans le tableau I suivant :

TABLEAU I

Dérivé N°	Pourcentage d'activité anti-inflammatoire			
	1ère heure	2ème heure	3ème heure	5ème heure
6	40	46	49	52
15	43	49	52	55
23	47	52	56	59
24	40	45	49	53
37	42	48	53	56

b) Méthode de l'oedème généralisé à l'ovalbumine -

Une injection intrapéritonéale simultanée de 1 ml d'ovalbumine et de 0,5 ml d'une solution aqueuse de bleu Evans à 1 % est effectuée sur le rat. D'autre part, on administre per os aux animaux du lot traité 100 mg/kg du dérivé à tester, une heure avant et en même temps que l'ovalbumine. L'intensité du phénomène ainsi provoqué est notée par un chiffre allant de 1 à 5 suivant la progression du syndrome inflammatoire. On détermine ainsi la moyenne de l'intensité oedémateuse et le pourcentage de diminution de la réaction oedémateuse par rapport au témoin, en fonction du temps.

Les pourcentages d'activité anti-inflammatoire obtenus à la 2ème heure et 3ème heure après l'injection d'ovalbumine sont consignés dans le tableau II suivant :

TABLEAU II

Dérivé N°	Pourcentage d'activité anti-inflammatoire	
	2ème heure	3ème heure
6	42	50
15	45	54
23	50	59
24	43	51
37	44	53

2) Activité diurétique -

L'expérimentation a été effectuée selon la technique de Kagawa  
 IO G.M. et Kalm M.J. - Arch. Int. Pharmacodyn., 137, 241, 1962 - sur  
 le rat.

Les animaux d'expérience, des rats mâles de 120 g environ, sont  
 mis à jeun pendant 18 h, mais disposent d'eau de boisson à volonté.  
 Les animaux sont alors traités par une dose de 12,5 mg/kg du dérivé  
 I5 à tester, puis placés dans une cage à métabolisme sans nourriture  
 ni boisson. Au bout de 5 heures, la quantité d'urine émise est mesu-  
 rée, et des dosages de sodium et de potassium sont effectués. Ces  
 mêmes mesures sont effectuées au bout de 24 heures.

Les résultats concernant les composés les plus actifs sont ras-  
 20 semblés dans le tableau III ci-après :

TABLEAU III

Dérivé N°	Après 5 heures			Après 24 heures		
	Volume mg/kg	Sodium mg/kg	Potassium mg/kg	Volume mg/kg	Sodium mg/kg	Potassium mg/kg
25 6	31	118	53	37	132	91
15	30	106	50	37	125	95
17	35	115	56	42	129	103
23	33	102	50	40	120	101
24	37	109	52	43	127	115
30 37	36	112	51	42	140	98
Témoin	7	21	13	11	53	54

3) Activité vaso-protectrice -

L'étude du médicament de l'invention sur la perméabilité capil-  
 laire a été effectuée sur le rat. L'injection intra-péritonéale  
 35 d'ovalbumine (1 ml/rat de blanc d'oeuf frais) produit un oedème géné-  
 ralisé dans les 3 à 5 heures que l'on visualise par administration

simultanée de bleu evans à 1 % (2 ml/kg) par la voie intraveineuse.

L'importance de l'oedème est notée de 0 à 5 en faisant la somme des points suivants :

	coloration bleue des organes génitaux	1
5	coloration bleue de chaque patte	0,5
	coloration bleue de chaque oreille	0,5
	coloration bleue du museau	1

Les composés à tester sont administrés par tubage gastrique à la dose de 100 mg/kg 1 h avant et en même temps que l'ovalbumine.

10 Puis tous les animaux sont examinés régulièrement pendant 5 heures.

Les résultats obtenus concernant les composés les plus actifs sont rassemblés dans le tableau IV ci-après:

TABLEAU IV

15	Temps	Importance de l'oedème					
		Témoin	Dérivé 4	Dérivé 30	Dérivé 2	Dérivé 9	Dérivé 27
20	1 h 30	2,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	2 h	3,00	1,00	1,50	1,00	1,25	1,00
	3 h	4,00	1,50	2,00	1,75	1,75	1,50
	4 h	4,50	2,50	3,00	2,75	3,00	2,75
	5 h	4,75	3,25	3,75	3,50	4,00	3,50

25 Les résultats de ces études toxicologique et pharmacologique ont mis en évidence la bonne tolérance ainsi que les intéressantes propriétés anti-inflammatoire, diurétique et vaso-protectrice qui les rendent très utiles en thérapeutique humaine et vétérinaire.

30 Le médicament de l'invention peut être présenté, pour l'administration orale, sous forme de comprimés, comprimés dragéifiés, capsules, granulés, gouttes et sirop. Il peut aussi être présenté, pour l'administration rectale, sous forme de suppositoires et pour l'administration parentérale sous forme de soluté injectable.

Chaque dose unitaire contient avantageusement de 0,010 g à 0,250 g de principe actif, les doses administrables journellement pouvant varier de 0,010 g à 0,750 g de principe actif selon l'âge du patient et la gravité de l'affection traitée.

35 On donnera ci-après, à titre d'exemples non limitatifs, quelques formulations pharmaceutiques du médicament de l'invention.

1) Comprimés dragéifiés

Dérivé N° 6 . . . . . 0,075 g

Excipient: acide alginique, amidon de blé, stéarate de magnésium, gomme arabique, talc, sucre blanc, gomme laque, huile de ricin, alcool absolu, oxyde de titane, érythrosine, jaune orangé.

5

2) Comprimés

Dérivé N° 9 . . . . . 0,100 g

Excipient: saccharose, polyvinylpyrrolidone, amidon de maïs, silice colloïdale, stéarate de magnésium.

10

3) Capsules

Dérivé N° 15. . . . . 0,125 g

Excipient: acide stéarique, amidon de maïs, gomme laque, saccharose, talc.

4) Suppositoires

15 Dérivé N° 30. . . . . 0,100 g

Excipient: triglycérides semi-synthétiques.

5) Ampoules injectables

Dérivé N° 37. . . . . 0,100 g

Excipient: solvant isotonique q.s.p. 5 ml

20

Le médicament de l'invention est administré, grâce à ses propriétés anti-inflammatoires, dans le traitement des états inflammatoires à leurs différents stades: il est indiqué dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, dans les rhumatismes dégénératifs, dans les affections abarticulaires, dans les affections inflammatoires de la sphère oto-rhino-laryngologique, en chirurgie post-opératoire et en traumatologie.

25

Pour son action salidiurétique efficace, accompagnée d'un effet kaliurétique modéré, il est indiqué dans le traitement des syndromes oedémateux en cardiologie (insuffisance cardiaque), en obstétrique (oedème de la grossesse) ou en endocrinologie (obésité). Grâce à son action vaso-protectrice, il augmente la résistance capillaire par une action tonique sur les parois vasculaires et normalise la perméabilité. Il est indiqué en ophtalmologie dans les rétinopathies diabétiques et artérioscléreuses, les thromboses veineuses et pré-thromboses, les hémorragies sous-conjonctivales ainsi qu'en phlébologie et médecine générale dans les troubles veineux tels que varices, hémorroïdes, dans les ecchymoses et la fragilité capillaire périphérique ou cérébrale.

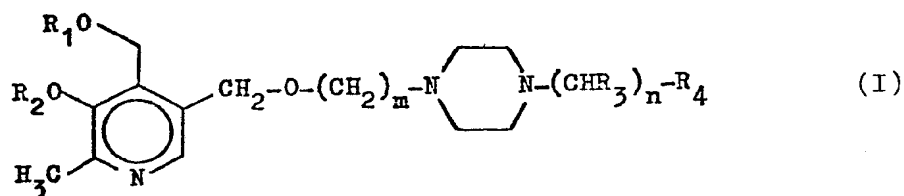
30

35



# REVENDICATIONS

1 - Dérivés de pyridoxine répondant à la formule générale suivante :



dans laquelle :

$\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  représentent un atome d'hydrogène ou forment ensemble le radical isopropylidène,

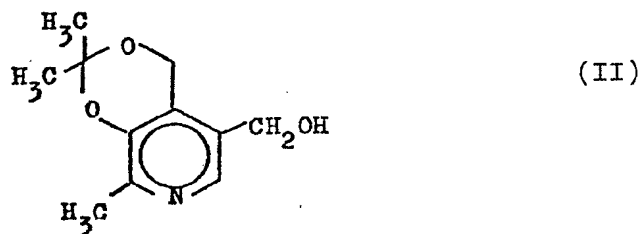
$\text{R}_3$  représente un atome d'hydrogène ou un radical phényle éventuellement substitué par au moins un atome ou groupe choisi parmi un halogène, un groupe alcoyle inférieur ou alcoxy inférieur,

$\text{R}_4$  représente un radical phényle éventuellement substitué par au moins un atome ou groupe choisi parmi un halogène, un groupe alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, méthylène-dioxy, nitro ou trifluorométhyle; le radical styryle ou un groupe hétéroaryle,  $m$  est un nombre entier de 1 à 4 et  $n$  un nombre entier de 1 à 4, et leurs sels d'addition avec des acides minéraux ou organiques.

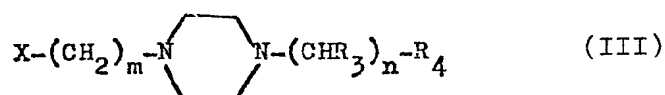
2 - Dérivés selon la revendication 1, caractérisé en ce que le radical  $\text{R}_4$  est un radical pyridyle.

3 - Procédé de préparation de dérivés selon la revendication 1, caractérisé en ce que:

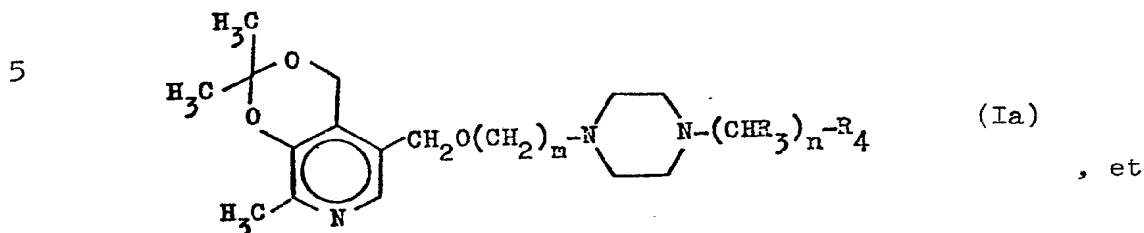
a) on condense un dérivé de pyridoxine de formule :



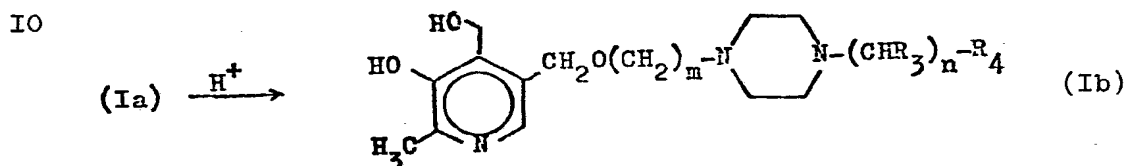
avec une haloalcoylamine de formule :



dans laquelle X représente un atome d'halogène et  $R_3, R_4, m$  et  $n$  sont tels que définis à la revendication 1, obtenant ainsi le composé de formule (Ia) :



b) on transforme éventuellement le composé (Ia) en composé de formule (Ib), par traitement acide:



4 - Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'on effectue la condensation de l'étape a) en présence d'une solution d'un accepteur d'acide et sous chauffage à une température de 50 à 15 100°C environ.

5 - Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que la solution d'accepteur d'acide est un hydroxyde de métal alcalin en solution aqueuse.

6 - Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'on effectue le traitement de l'étape b) à l'aide d'un acide minéral ou 20 organique, en milieu aqueux ou anhydre, à une température comprise entre 20 et 100°C.

7 - Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'acide est l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sul- 25 furique ou l'acide formique.

8- Médicament ayant notamment des activités anti-inflammatoire, diurétique et vaso-protectrice, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, une quantité efficace d'un dérivé selon la revendication 1 ou ses sels pharmaceutiquement acceptables.

30 9 - Médicament selon la revendication 8, caractérisé en ce qu'il est présenté sous une forme appropriée pour une administration orale, parentérale ou rectale, le principe actif étant associé à un

véhicule thérapeutiquement acceptable.

10 - Médicament selon la revendication 8 ou 9, caractérisé en ce qu'il est présenté sous forme de doses unitaires contenant chacune de 0,010 à 0,250g de principe actif.